



Synthèse

Lipides et cancer du sein : de la prévention au traitement

Philippe Bougnoux^{1,2}
Nawale Hajjaji^{1,2}
Charles Couet^{1,3}

1. INSERM U921, Faculté de Médecine, Boulevard Tonnellé, 37044 TOURS Cedex
2. Centre Henri Kaplan, CHU Bretonneau, 37033 TOURS Cedex
3. Service de Médecine Interne-Nutrition, CHU Bretonneau 37033 TOURS Cedex

Correspondance :
Philippe Bougnoux
INSERM U921, Faculté de Médecine, Boulevard Tonnellé, 37044 TOURS Cedex
E-mail : bougnoux@med.univ-tours.fr
Tél : 0247478261
Fax : 0247478065

Mots Clés :
nutrition, cancer, acides gras, lipidome, prévention, traitement .

La nutrition et le cancer entretiennent des relations ténues qui recouvrent des enjeux de nature différente. En inhibant ou, au contraire, en accélérant la formation et le développement des cancers, l'alimentation est considérée comme l'un des plus importants facteurs environnementaux contribuant au risque de cancer et pourrait rendre compte des 25 à 40 % des causes de cancer accessibles à la prévention. Parmi les composants de l'alimentation, ce sont les lipides qui rendent le mieux compte de la variabilité entre différents pays des taux d'incidence des cancers en influençant leur cinétique d'apparition. L'alimentation lipidique peut également influencer sur le traitement de la maladie cancéreuse en majorant l'efficacité des agents anti-cancéreux et en luttant contre le processus de dénutrition.

L'objectif général de cet article est de rappeler le rôle des lipides dans l'histoire naturelle du cancer, puis de présenter les arguments

expérimentaux et cliniques qui illustrent leur influence sur l'incidence et le traitement du cancer en choisissant pour exemple le cancer du sein, et comme biomarqueur des apports passés de lipides, le tissu adipeux.

La maladie cancéreuse : influence des lipides et mécanismes d'action

Expression clinique du développement d'une tumeur, le cancer est un processus à étapes multiples provenant à l'origine d'altérations cellulaires. Celles-ci résultent de l'accumulation d'altérations somatiques de gènes cibles, contrôlant les processus clés de la transformation maligne : prolifération, différenciation, migration et invasion, apoptose.

Les lipides ne sont pas mutagènes en soi, et leur rôle dans la survenue de cancers n'est

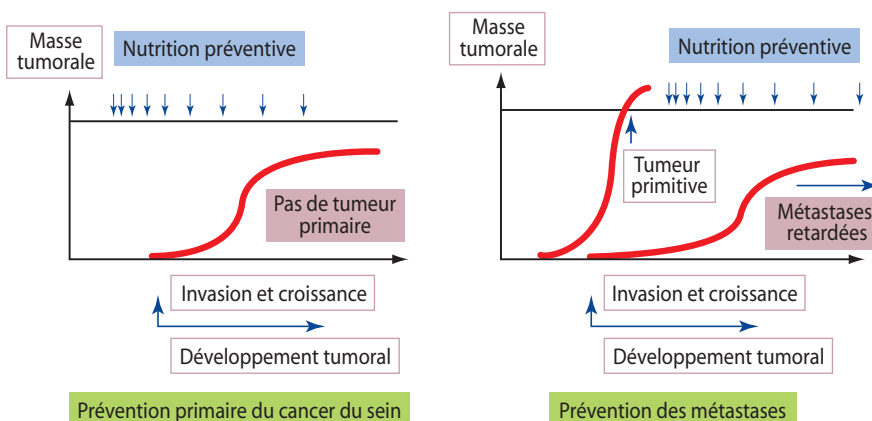


Figure 1. Histoire naturelle du cancer du sein ou de ses métastases, et prévention primaire par l'alimentation.





pas direct. Ils peuvent stimuler ou ralentir la division cellulaire, la croissance tumorale et sa progression vers le développement d'un tissu tumoral organisé, menant au cancer. Leurs actions entrent dans le champ de la promotion tumorale. Plus leur activité inhibitrice est grande, plus l'émergence clinique du cancer sera tardive, contribuant ainsi à diminuer son taux d'incidence (Figure 1), ou à retarder l'émergence des métastases, principale cause de mortalité du cancer, et particulièrement du cancer du sein. Ainsi les lipides alimentaires ont un potentiel considérable de prévention du cancer du sein, sous réserve que le type de lipides approprié soit identifié.

Les mécanismes invoqués pour rendre compte des effets des lipides d'origine alimentaire sur le développement et le comportement des tumeurs sont multiples [1]. Ces effets passent par la modification de la composition spécifique des rafts lipidiques et les modifications fonctionnelles des protéines impliquées dans le transport (canaux ioniques, transporteurs, jonctions communicantes etc.) ou dans la signalisation (récepteurs de facteurs de croissance peptidiques, transduction membranaire du signal), leurs effets anti-inflammatoires et leur conséquence sur la réponse immunitaire antitumorale. Du fait de leur grande susceptibilité à l'oxydation, les acides gras polyinsaturés n-3 peuvent causer des dommages cellulaires irréversibles et augmenter la susceptibilité à l'apoptose des cellules transformées cancéreuses dont les mécanismes de défense contre le stress oxydant sont diminués ou perdus. Ces acides gras peuvent également influencer d'autres processus tels que la migration de la cellule endothéliale ou de la cellule cancéreuse, ses propriétés d'invasion, soit directement soit indirectement par l'intermédiaire de la vascularisation de la tumeur. Enfin, les acides gras membranaires peuvent agir de façon encore plus indirecte. En modifiant le métabolisme des stéroïdes sexuels comme les œstrogènes et/ou l'action de facteurs de croissance comme l'insuline-like growth factor 1 (IGF-1), ils changent la biologie des tissus sensibles, comme le tissu épithélial mammaire.

Lipides et risque de cancer du sein

Données expérimentales

En cancérogenèse mammaire, la majorité des données concernant l'action des acides gras a été acquise à partir d'études d'intervention nutritionnelle réalisées dans des systèmes expérimentaux de tumeur spontanée ou de tumeur transplantée, voire de tumeur viro- ou chimio-induites. Dans ces modèles, l'apport lipidique (40 % de l'énergie ingérée) stimule la cancérogenèse mammaire avec un effet-dose, indépendant de la nature des lipides qui composent la ration. L'apport énergétique global lié aux lipides est le premier facteur à prendre en compte dans les effets des lipides sur la cancérogenèse expérimentale mammaire.

Au-delà de leur influence sur la densité énergétique de l'alimentation, le rôle des différentes classes d'acides gras qui composent la ration lipidique sur la cancérogenèse mammaire a fait l'objet de nombreux travaux (voir Bougnoux et al, AFSSA 2003 ; http://www.inra.fr/reseau-nacre/comite/Synthese_afssa_Nacre.pdf). Sous réserve de l'apport d'une faible quantité d'acide linoléique (seuil établi à 4 % de l'apport énergétique total), les **acides gras saturés** ont une activité promotrice de la cancérogenèse mammaire équivalente à celle observée avec les acides gras polyinsaturés n-6. L'huile d'olive a été utilisée pour examiner le rôle des **acides gras monoinsaturés** en cancérogenèse mammaire. Des effets variables selon les modèles ont été observés, tantôt identiques ou plus faibles que celui des AGPI des huiles végétales ailleurs inhibiteurs lorsque l'acide oléique est utilisé seul [2]. D'autres constituants que l'acide oléique sont susceptibles d'intervenir dans les effets de l'huile d'olive. L'effet des **acides gras polyinsaturés n-6 (AGPI n-6)** sur la cancérogenèse mammaire a été largement discuté dans plusieurs revues générales [3]. Présents dans les huiles naturelles comme l'huile de maïs ou de tournesol, les acides gras polyinsaturés n-6

ont, en général, stimulé la cancérogenèse mammaire chimio-induite ou après transplantation [2]. Quantitativement, l'apport de 16 à 23 % d'huile de maïs dans le régime comparé à un apport de 5 à 10 % a augmenté de 2 à 3 fois l'incidence de tumeurs mammaires induites par le NMU, suggérant l'existence d'un seuil de consommation situé entre 20 à 33 % de l'énergie totale apportée sous forme d'huile. Dans la famille des **acides gras polyinsaturés n-3 (AGPI n-3)**, deux catégories différentes d'acides gras sont à considérer. Il s'agit de l'**acide alpha-linolénique** (18 :3n-3, ou ALA) d'une part et de ses dérivés polyinsaturés à longue chaîne que sont les **acides docosahexaénoïque** (22:6 n-3 ou DHA) et **eicosapentaénoïque** (20:5 n-3 ou EPA) d'autre part. La majorité des études interventionnelles conduites chez l'animal à partir de régime enrichis en ALA indiquent que cet acide gras inhibe le développement et la croissance des tumeurs à plusieurs niveaux [4]. La présence d'acides gras n-6 pourrait moduler l'effet antitumoral de l'ALA en faisant varier le rapport n-3/n-6 [5]. Le rôle du DHA et de l'EPA a été examiné en recourant à des régimes enrichis en huile de poisson comme l'huile de menhaden. Dans la plupart des systèmes expérimentaux utilisés, les huiles de poisson ont diminué le nombre de tumeurs mammaires, ont allongé le délai d'apparition des tumeurs et parfois inhibé la croissance des tumeurs mammaires et celle de leurs métastases. L'effet inhibiteur des AGPI n-3 ne s'exprime que lorsque les apports d'AGPI n-3 sont proches de ceux des polyinsaturés n-6. Les AGPI n-3 pourraient ainsi avoir une action antagoniste sur la stimulation de la croissance tumorale exercée par les AGPI n-6 [6]. L'effet des AGPI n-3 semble également influencé par les agents anti-oxydants. Ainsi l'apport d'alpha-tocophérol supprime l'effet inhibiteur des AGPI n-3 sur la croissance de tumeurs mammaires autochtones induites par le NMU [7]. Au total, les AGPI n-3 à longue chaîne EPA et DHA inhibent la cancérogenèse mammaire de façon reproductible mais leur action est influencée par celle d'autres composants, incluant la proportion des AGPI n-6 et la présence





Synthèse

d'agents anti-oxydants, qui suppriment leurs effets antitumoraux..

Pour déterminer si les apports d'acides gras polyinsaturés pendant l'enfance influencent le risque de cancer du sein à l'âge adulte, Hilakivi-Clarke et col. [8] ont apporté à des rates en période prépubertaire plusieurs régimes différenciant par le rapport oméga-6/oméga-3, élevé ou bas, et par la quantité de lipides, réduite ou élevée (reproduisant ainsi une supplémentation pharmacologique en acides gras oméga-3 sans réduction concomitante des autres lipides), puis ont examiné de façon comparative la survenue de tumeurs mammaires autochtones. L'exposition prépubertaire au régime enrichi en oméga-3 n'a réduit l'incidence des tumeurs mammaires que lorsque les apports lipidiques étaient bas. En revanche, lorsqu'ils étaient élevés, les oméga-3 augmentaient l'incidence des tumeurs mammaires, alors que les oméga-6 n'avaient pas d'effets [9]. Ainsi l'impact des acides gras polyinsaturés semble être très précoce dans la vie (avant la puberté), favorable sur le risque de cancer du sein lorsque les apports en oméga-3 sont équilibrés avec les oméga-6, défavorable lorsqu'ils sont apportés en excès. En situation d'équilibre nutritionnel, en rapport avec une meilleure différenciation des glandes mammaires, plus riches en lobules, ils semblent agir à de multiples niveaux, régulant l'activité de différents gènes comme ceux impliqués dans la régulation du cycle cellulaire ou de gènes suppresseurs de tumeurs.

Données humaines

Les études d'intervention nutritionnelle susceptibles d'accorder au contenu lipidique de l'alimentation un rôle dans le risque de cancer du sein chez l'Homme sont rares. Une étude randomisée, menée en Amérique du Nord dans la cohorte WHI (*Women Health Initiative*), a examiné chez près de 50 000 femmes âgées de 50 à 79 ans à l'inclusion, l'effet d'une réduction globale de la part lipidique dans les apports alimentaires sur le taux d'incidence des cancers du sein invasifs [10]. Alors que le suivi moyen n'est encore que de 8 ans, et que

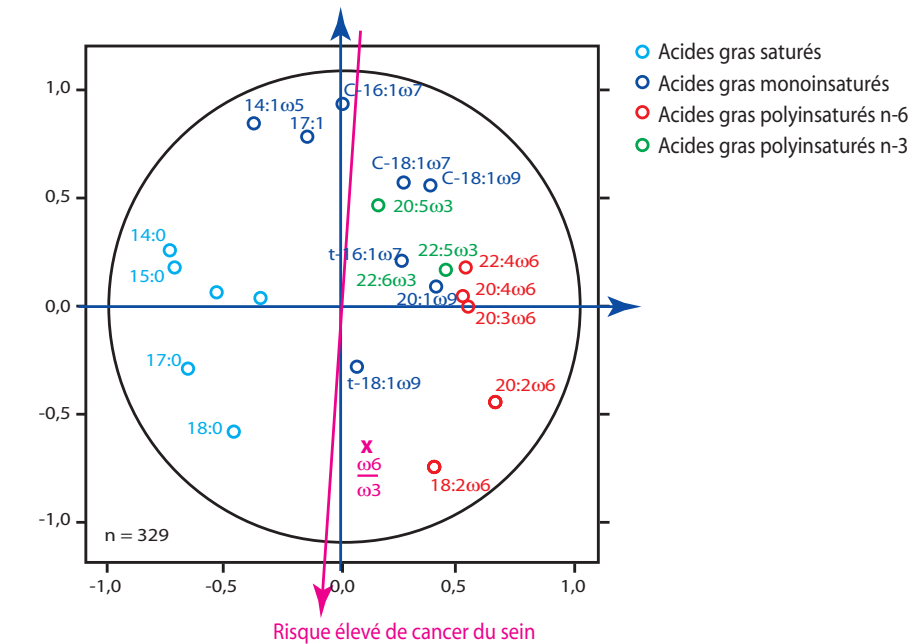


Figure 2. Analyse en composantes principales des acides gras du tissu adipeux et risque de cancer du sein. L'axe des X représente la première composante principale et l'axe des Y la seconde. Plus un acide gras est proche du cercle, plus sa contribution à la composante principale est forte. La flèche rose indique le risque de cancer du sein après ajustement pour l'index de masse corporelle, l'âge et le statut de la ménopause.

l'objectif de réduction de 20 % pour les calories provenant des lipides n'a été atteint que dans 14,4 % du groupe intervention par rapport au groupe témoin, la réduction du nombre de cas incidents de cancer du sein atteint déjà une valeur proche de la signification statistique (test du log-rang $P = 0,07$). Le fait que la population ciblée n'ait pas été sélectionnée sur des critères d'habitudes alimentaires, et que le type d'intervention n'ait été que quantitatif indique que cette voie de prévention a un potentiel justifiant d'autres efforts.

Il n'existe pas d'études d'intervention portant sur une modification qualitative des lipides. Certaines études épidémiologiques fondées sur des enquêtes alimentaires ont permis d'associer une consommation élevée de poissons à un moindre risque de cancer du sein. Les études utilisant la composition du tissu adipeux comme marqueur qualitatif de la consommation lipidique antérieure ont permis d'individualiser l'ALA et le DHA comme composés lipidiques inversement associés au risque de cancer du sein [11]. Toutefois, ces observations n'ont pas été retrouvées dans toutes les

études d'épidémiologie nutritionnelle. Ceci suggère que, comme chez l'animal [12], d'autres composants de l'alimentation tels que le rapport oméga-6/oméga-3 [13], la présence d'agents antioxydants [7], de caroténoïdes [14] peuvent moduler l'effet des acides gras polyinsaturés n-3 sur le risque de cancer du sein chez l'Homme. La complexité augmente encore lorsque l'on constate que le risque de cancer du sein, dérivé des odds ratio estimés pour chaque acide gras du tissu adipeux, diffère en fonction de chaque acide gras [15]. Ces interactions entre les différents constituants de l'alimentation y compris entre les différents acides gras eux même invitent à la plus grande prudence eu égard à d'éventuelles recommandations nutritionnelles. Elles invitent également à élaborer de nouveaux marqueurs du risque de cancer du sein qui prendront en compte la richesse et la complexité des profils alimentaires présents dans nos sociétés occidentales.

Le «lipidome» est un de ces marqueurs composites. Il consiste à mesurer la composition lipidique détaillée du tissu adipeux blanc à un





moment ou à un âge donné, dans un état physiologique ou pathologique et à analyser non plus l'information portée par un seul acide gras mais par l'ensemble du profil lipidique. Ainsi, un système complexe d'interrelations moléculaires peut être réduit en un petit nombre de dimensions par une analyse en composantes principales comme l'illustre la figure 2. Ce type d'analyse permet de positionner chaque acide gras par rapport au risque de cancer du sein indiqué par la flèche rouge de la figure 2. Le profil protecteur, qui associe un taux élevé d'acides gras monoinsaturés et un rapport bas d'acides gras polyinsaturés oméga-6/oméga-3, reflète assez bien les apports des régime de type « méditerranéens ». Le positionnement de chaque individu par rapport au profil lipidique ainsi défini permet de quantifier la part « modifiable » du risque individuel de cancer du sein [15]. Une telle connaissance est le pré-requis à toute définition des conditions d'une intervention nutritionnelle préventive. L'approche lipidomique ouvre la perspective d'individualiser, dans la population générale, un groupe de personnes à risque, susceptibles de bénéficier d'une intervention nutritionnelle ciblée. Elle permettra également de suivre les effets d'une intervention nutritionnelle. Il s'agit donc de la première étape d'une démarche de prévention primaire du cancer du sein.

Lipides et risque de métastase

Données animales

Les données animales concernant le rôle de l'alimentation lipidique dans le risque de métastase des tumeurs mammaires sont peu nombreuses et assez éparpillées. Dans un système de xénogreffes orthotopiques de lignées humaines de cancer du sein chez la souris nude, l'enrichissement de la diète en acide linoléique (AGPI n-6) stimule la croissance et les métastases ganglionnaires et pulmonaires [16]. De même, l'apport d'huile de maïs (riche en AGPI n-6) augmentent la fréquence des métastases de lignées de tumeur mammaire

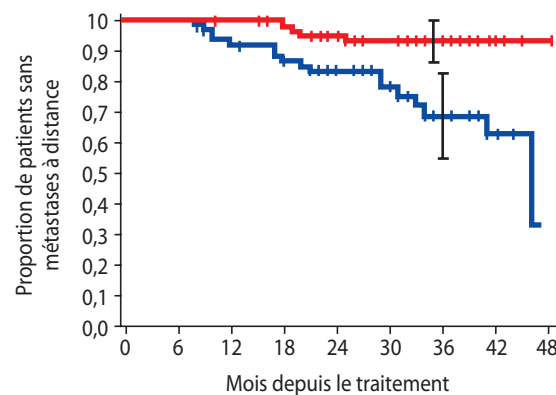


Figure 3. Survie sans métastases en fonction du taux d'acide alpha-linolénique du tissu adipeux. Un fragment de tissu adipeux mammaire prélevé lors de la tumorectomie a été analysé par chromatographie en phase gazeuse, et le taux des acides gras (ici, l'ALA) confronté à la survenue des métastases dans les 3 ans qui ont suivi le traitement initial. Le seuil choisi a été la médiane ($p < 0,01$; log-rank)

murine ou humaine transplantées chez la souris, ou celle de tumeurs transplantées chez le rat [2, 12]. Les isomères cis semblent responsables de toute l'activité promotrice tumorale, tandis que les isomères trans semblent avoir des effets similaires à ceux des acides gras saturés. D'une façon générale et par comparaison avec l'acide linoléique, les AGPI n-3 EPA et DHA diminuent le risque de métastases pulmonaires ou ganglionnaires dans des modèles de greffe tumorale mammaire chez la souris.

Données humaines

Les résultats récents d'une étude d'intervention nutritionnelle (*Women's Intervention Nutrition Study*, ou WINS) indiquent pour la première fois de façon convaincante que les apports lipidiques alimentaires jouent un rôle dans le risque de récurrence ou de métastases. Dans cette cohorte de près de 2500 femmes traitées pour un cancer du sein à un stade précoce, la réduction « drastique » de la part lipidique de l'alimentation a augmenté la probabilité de survie sans événements [17]. Même si l'augmentation n'est que modeste, il s'agit d'un résultat hautement informatif [18], puisqu'il montre qu'une altération quantitative, non spécifique, des apports lipidiques influence le devenir du cancer du sein dans un ordre de grandeur similaire à ce qui peut être obtenu par les optimisations de nombreuses approches thérapeutiques adjuvantes récentes.

Dans une étude menée chez 123 patients ayant été traités au CHU de Tours pour un carcinome mammaire,

la confrontation du taux de chaque acide gras présent dans le tissu adipeux (prélevé au moment du diagnostic) avec la survenue de métastases a permis d'affecter un rôle à l'acide α -linoléique. Disposant d'un suivi moyen de 3 ans, la probabilité de survie sans métastases était plus élevée chez les patientes dont le taux d'ALA était supérieur à la valeur médiane dans la population, que chez celles dont le taux était inférieur (Figure 3). Ainsi et pour la première fois, un composant dépendant de l'alimentation de l'hôte, le taux d'ALA du tissu adipeux, apparaissait comme un marqueur pronostique du cancer du sein, indépendant des caractéristiques de la tumeur [19]. Cette observation indique que l'environnement alimentaire et pas seulement la nature des altérations génétiques de la tumeur influence le risque métastatique.

Lipides et traitements du cancer

La nutrition lipidique pourrait également s'avérer utile dans le traitement du cancer d'une part en améliorant la réponse aux agents anticancéreux et, d'autre part, en luttant contre le processus de dénutrition secondaire au cancer.

Lipides et réponse aux agents anticancéreux

En confrontant la composition en acide gras du tissu adipeux prélevé lors de la biopsie avant traitement à la réponse de tumeurs du sein à la chimiothérapie en situation néoadjuvante,



il a été observé que le taux d'acide docosahexaénoïque (DHA) dans le tissu adipeux était plus élevé chez les patientes dont la tumeur était sensible aux chimiothérapies anticancéreuses que chez les patientes avec chimio-résistance [20]. La probabilité pour une tumeur mammaire de répondre à la chimiothérapie a été 4,6 fois plus élevée lorsque le taux de DHA du tissu adipeux était supérieur au taux médian observé dans l'ensemble de la population. Ainsi, l'environnement lipidique - et pas seulement la nature des altérations génomiques de la tumeur - contribue à la sensibilité de celle-ci aux agents anticancéreux utilisés. Ce concept a été confirmé *in vitro* : l'augmentation de la teneur en DHA du milieu de culture de la lignée MDA-MB-231, une lignée humaine dérivée d'un cancer du sein, a mené à un enrichissement rapide des lipides membranaires en DHA et, en parallèle, a augmenté l'activité cytotoxique de la doxorubicine, un agent anticancéreux appartenant à la famille des anthracyclines, l'IC50 passant de 10^{-7} à près de 10^{-8} M [21]. L'effet chimiosensibilisant obtenu avec le DHA a été également retrouvé avec d'autres acides gras polyinsaturés. Son intensité est proportionnelle au nombre d'insaturations de ces acides gras, avec dans l'ordre DHA (6 > insaturations) > EPA (5 > insaturations) > AA (4 insaturations), suggérant que le mécanisme impliqué est en rapport avec la sensibilité de ces acides gras à l'oxydation, ou peroxydation lipidique, elle-même liée au degré d'insaturation. Ceci est confirmé par la linéarité de la relation entre le taux de lipoperoxydes et la concentration de doxorubicine [21], indiquant que l'activité chimiosensibilisante de ces acides gras est associée à leur potentiel à former des lipoperoxydes. Le DHA, qui est le plus insaturé des acides gras polyinsaturés, fragilise les cellules en s'intégrant dans leurs membranes, car il devient peroxydé lors du stress oxydant généré par les anthracyclines. Cet effet est aboli par les agents antioxydants, ou diminué dans les cellules non transformées, dont les défenses antioxydantes sont intactes, contribuant à rendre compte de la spécificité de son action [22]. Ces

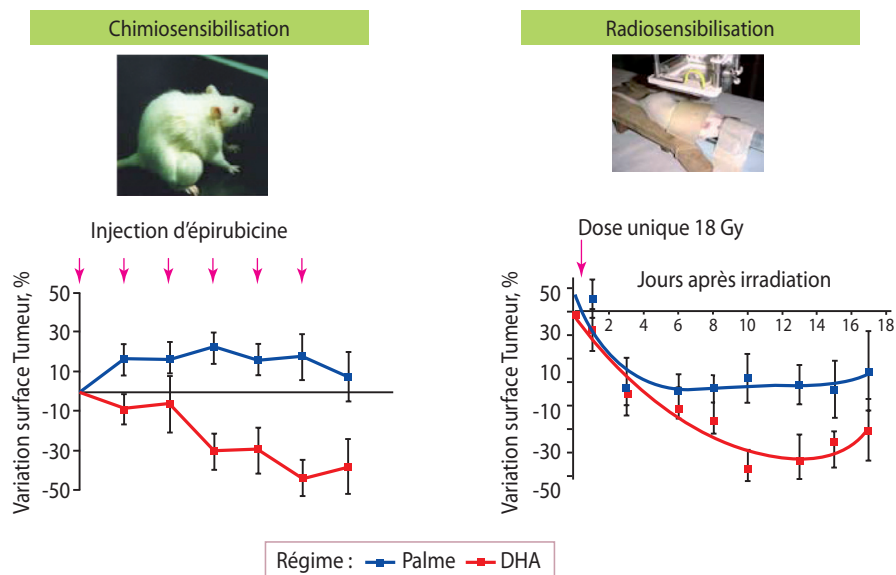


Figure 4. Influence des lipides alimentaires sur la sensibilité des tumeurs à la chimiothérapie ou à la radiothérapie

données indiquent que les acides gras comme le DHA se comportent dans la cellule tumorale comme des effecteurs supplémentaires de l'action des agents qui induisent un stress oxydant, et leur confèrent une activité additionnelle, indépendante de leur mécanisme d'action spécifique (inhibition de topoisomérases, intercalation etc.). Cette éventualité a été documentée *in vivo*, chez le rat ayant développé des tumeurs mammaires autochtones. Le DHA a été apporté dans l'alimentation pendant plusieurs semaines sous la forme d'une huile enrichie en comparaison avec une huile comportant des acides gras saturés (huile de palme), et une chimiothérapie par épirubicine a été administrée dès que la tumeur atteignait une taille de 2 cm². La taille de la tumeur a arrêté d'augmenter dans le groupe témoin (stabilisation) alors qu'elle a diminué dans le groupe recevant le DHA (Figure 4, panneau de gauche) [23]. L'apport concomitant d'agents anti-oxydants a supprimé cet effet chimiosensibilisant du DHA [24] mais le fait que la vascularisation tumorale, étudiée par méthodes physiques, soit diminuée au cours des apports de DHA indique que, *in vivo*, des mécanismes autres que la génération d'espèces oxygénées réactives pour

raient être mis en jeu [23]. Des résultats similaires ont été obtenus avec la radiothérapie (Figure 4, panneau de droite) [25]. L'effet adjuvant du DHA ne s'accompagnait d'aucune majoration de la toxicité des anthracyclines chez l'animal. Ces données précliniques, ainsi que l'absence de toxicité du DHA, nous ont incité à transposer à l'homme ce nouveau paradigme sous la forme d'un essai thérapeutique de phase II au cours duquel 25 patientes volontaires ont reçu *per os* 1,8 g/j de DHA en même temps qu'une chimiothérapie de 1^{re} ligne pour des métastases évolutives d'un cancer du sein. Il n'y a pas eu d'effets indésirables. Le taux moyen de DHA a doublé dans les phospholipides du plasma avec un plateau atteint en 6 semaines. Toutefois une grande variabilité individuelle de l'absorption du DHA a été observée. Disposant d'un recul moyen de 18 mois, la survie globale a été plus élevée chez les patientes ayant vu leur taux de DHA augmenter par comparaison à celles sans augmentation [26]. Pour continuer dans cette voie, il est indispensable d'identifier les déterminants de la variabilité de l'absorption du DHA (polymorphisme génétique ?) et d'élaborer une forme galénique de DHA dont l'absorption intestinale sera optimisée.



Lipides et lutte contre la cachexie cancéreuse

Il est reconnu que 30 à 80 % des patients souffrent de dénutrition au moment du diagnostic de cancer, et dans sa forme sévère, la cachexie cancéreuse participe directement à approximativement 20 % des décès par cancer. Il s'agit d'un syndrome multifactoriel caractérisé par une anorexie, une asthénie, une perte de masse des tissus adipeux et musculaires, ainsi que des désordres hormonaux et métaboliques responsables d'un déséquilibre de la balance énergétique. Elle provoque une altération de la qualité de vie des patients, compromet la tolérance aux agents anticancéreux et diminue les chances de survie.

Un effet anti-cachectique des huiles marines riches en AGPI oméga-3 a été rapporté dans les modèles animaux de cachexie tumorale [27]. Chez l'homme, la supplémentation orale, par AGPI oméga-3, de patients atteints de cancer pancréatique permet de stabiliser le poids, d'améliorer les paramètres nutritionnels et la qualité de vie chez certains patients souffrant de cachexie cancéreuse mais pas tous. Une étude récente et systématique de la littérature portant sur 17 essais cliniques et études prospectives concluait que l'administration d'AGPI n-3 (EPA et DHA) était associée à une augmentation du poids et de l'appétit, une amélioration de la qualité de vie des patients et une réduction de la morbidité post-opératoire [28]. Inversement et au terme d'une revue systématique de la littérature selon la méthode de Cochrane, Dewey et al [29] concluaient à une insuffisance de preuve de l'intérêt de l'EPA dans le traitement de la cachexie cancéreuse (par insuffisance d'essais randomisés). Les AGPI oméga-3 pourraient agir par interférence avec les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la cachexie cancéreuse conduisant

à une anomalie de la production/rendement de l'énergie mitochondriale. Un tel effet pourrait relever d'une modification de la composition de certains phospholipides de membrane, dont les cardiolipines, spécifiques de la membrane interne de la mitochondrie et considérés comme un des régulateurs fondamentaux de la production d'énergie. Toutefois et à ce jour, la présence d'un hypermétabolisme par réduction de l'efficacité de la synthèse d'ATP en situation de dénutrition cancéreuse reste à démontrer et les données expérimentales disponibles sont rares [30]. Connus pour leurs effets anti-inflammatoires, les AGPI n-3 pourraient également limiter le processus dynamique de la cachexie en limitant la sécrétion de cytokines proinflammatoires telles que le TNF- α , les interleukines 1 et 6, l'interféron α dont le rôle physiopathologique est démontré mais varie en fonction du type de cancer.

En conclusion

L'influence de l'alimentation sur le risque de cancer du sein apparaît suffisamment grande pour justifier un effort de recherche visant à identifier quels composants sont susceptibles de modifier ce risque, et à comprendre leur mode d'action. Dans le domaine des lipides, l'utilisation des acides gras polyinsaturés comme suppléments pharmacologiques ne peut pas être recommandée aujourd'hui en prévention des cancers, car on ne connaît pas encore leur impact sur le risque de cancer. L'apport non nutritionnel (pharmacologique) de ces acides gras n'est certainement pas anodin. Leur utilisation inappropriée peut mener à des effets néfastes sur la croissance tumorale. En revanche, le rééquilibrage entre les séries n-6 et n-3 au niveau des apports nutritionnels conseillés (reproduisant d'ailleurs certains régimes de type méditerranéen) peut avoir un impact favorable en matière de risque.

En thérapeutique, les résultats préliminaires disponibles suggèrent que, sous réserve qu'ils ne soient pas apportés avec des agents anti-oxydants, ces lipides apportés à doses pharmacologiques en complément de certains traitements anticancéreux pourraient en augmenter l'efficacité. Ils montrent le potentiel de la nutrition sur les résultats thérapeutiques dans le cancer du sein. Leur intérêt dans la prévention et le traitement de la dénutrition secondaire au cancer restent à étoffer.

Références

1. Larsson S et al, *Am J Clin Nutr* 2004 ; 79:935.
2. Bougnoux P et al, In : *Alimentation et Cancer, Evaluation des données scientifiques*. Riboli E, Declouère F, Collet-Ribbing C Eds. Lavoisier Tec & Doc, Paris 1996, 281.
3. Wynder EL et al, *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:766.
4. Bougnoux P & Chajes V, In: *Flaxseed in human nutrition*, 2nd Ed. Thompson LU, Cunnane SC Eds. AOCS Press, 2003, p.232
5. Sasaki T et al, *Nutr Cancer* 1998 ; 30:137.
6. Lands WE *FASEB J* 1982 ; 6:2530.
7. Cognault S et al, *Nutr Cancer* 2000 ; 36:33.
8. Hilakivi-Clarke L et al, *Clin Cancer Res* 2002 ; 8:3601.
9. Olivo SE & Hilakivi-Clarke L, *Carcinogenesis* 2005 ; 26:1563.
10. Prentice RL et al, *JAMA* 2006 ; 295:629.
11. Maillard V et al, *Int J Cancer* 2002 ; 98:78.
12. Bougnoux P & Menanteau J, *Bull Cancer* 2005 ; 92:685.
13. Chajes V & Bougnoux P, *World Rev Nutr Diet* 2003 ; 92:133.
14. Maillard V et al, *Br J Nutr* 2006 ; 96:18.
15. Bougnoux P et al, *Cancer Epidemiol, Biomarkers & Prev* 2006 ; 15:416.
16. Buckman DK et al, *J Nutr* 1990 ; 120:148.
17. Chlebowski RT et al, *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1767.
18. Thiébaud ACM et al, *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1753.
19. Bougnoux P et al, *Br J Cancer* 1994 ; 70:330.
20. Bougnoux P et al, *Br J Cancer* 1999 ; 79:1765.
21. Germain E et al, *Int J Cancer* 1998 ; 75:578.
22. Vibet S et al, *Free Radic Biol Med* 2008 ; 44:1483.
23. Colas S et al, *Clin Cancer Res*, 2006 ; 12:5879.
24. Colas S et al, *Nutr Cancer* 2005 ; 51:178.
25. Colas S et al, *Int J Cancer* 2004 ; 109:449.
26. Bougnoux P et al, *Br J Cancer* 2009 ; 101:1978.
27. Togni V et al, *Nutr Cancer* 2003 ; 46:52.
28. Colomer R et al, *Br J Nutr* 2007 ; 97:823.
29. Dewey A et al, *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 1:CD004597.
30. Ushmorov A et al, *Cancer Res* 1999 ; 59:3527.

